UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1914 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Du Rôle de l'Hypophyse dans la Nutrition

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

PAR

François DUNAN

Né à Nice (Alpes-Maritimes)
le 26 février 1884.
Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris.

Président : M. ROGER, PROFESSEUR

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 9 ET 10
(Place de l'Odéon)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie Chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeuthique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMOND-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantine	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LŒPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET André	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE Henri	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ
CHAMPY		NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

A Mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. ROGER

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hopitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

A la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner, il ajoute l'honneur qu'il nous fait en présidant notre thèse, nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

INTRODUCTION

Dans la préface qu'il consacre au livre de M. Paul Thaon : « L'hypophyse à l'état normal dans les maladies », M. le Professeur Roger s'exprime ainsi :

« Parmi les glandes à sécrétion interne, l'hypophyse mérite de fixer tout particulièrement l'attention des chercheurs. Comme il arrive souvent, c'est l'observation clinique qui appela l'attention des physiologistes sur ce petit organe. Quand l'étude de l'acromégalie et du gigantisme eut fait soupçonner son importance les histologistes s'attachèrent à préciser les caractères de ses cellules et à déterminer les modifications qu'elles peuvent subir. Les physiologistes furent moins heureux. C'est que l'hypophyse semble, par sa situation, défier l'habileté des expérimentateurs. Autant il est facile d'opérer sur la thyroïde, autant il est malaisé d'aller chercher dans la selle turcique un organe que surplombent les lobes cérébraux et qu'entoure un vaste sinus veineux. » Nous verrons au cours de notre travail que cette opinion est tout à fait vérifiée par de nombreuses expériences.

Lorsqu'en 1910, nous avons entrepris nos recherches sur le rôle de l'hypophyse dans la nutrition, le domaine de la physiologie pituitaire n'était pas aussi étendu qu'à l'heure actuelle, aussi nous tenons à avertir le lecteur

qu'il rencontrera peut-être quelques contradictions avec les travaux publiés en ces dernières années. Il lui sera facile de se rendre compte que, si nos résultats diffèrent de ceux de certains auteurs, c'est à cause de l'emploi différent d'une des parties de la glande soit le lobe antérieur, soit la partie intermédiaire, soit de préférence le lobe postérieur, tandis que nous avons toujours expérimenté l'hypophyse entière.

Laissant de côté l'anatomie et l'histologie de la pituitaire, nous allons essayer de donner quelques nouvelles notions de son action dans les échanges nutritifs.

Opinions des anciens Auteurs sur l'Hypophyse

Si malgré l'abondance des travaux publiés dans ces dernières années il est encore difficile actuellement d'avoir une opinion précise sur les fonctions de l'hypophyse, il était permis aux anciens d'avoir des notions erronées et tout-à-fait hypothétiques sur la physiologie de cet organe.

C'est ainsi que Galien considérait l'hypophyse comme une éponge qui servirait à absorber la pituite du cerveau et à l'envoyer dans le canal nasal. Vésale l'appela « glans pituitam excipiens » parce qu'il la supposait destinée à recueillir les humeurs pituiteuses amassées dans le ventricule moyen. Cet auteur critique avec des paroles acerbes l'opinion de Galien en ce qui concerne le trajet ultérieur de la pituite cérébrale ; il prétend qu'elle coule par tous les trous de la base du crâne.

Nous rappelons aussi l'opinion de Tiédemann qui assimile le corps pituitaire à un ganglion du grand sympathique et qui en fait le centre organique propre à diriger les mouvement associés des deux iris. « L'hypo-« physe ou glande pituitaire, dit-il, est un corps qui éta-« blit une liaison entre les ramifications du nerf grand « sympathique des deux yeux. Il résultait déjà des re-

« cherches de Fontana que des filets du grand sympathi-
« que remontent le long de l'artère cérébrale et vont
« se jeter dans la glande pituitaire... C'est donc par la
« glande pituitaire que les phénomènes sympathiques
« des deux yeux paraissent être entretenus. » Longet a prouvé qu'une pareille opinion ne reposait sur aucune base solide .

Riolan, dans son Enchiridion, expose de la façon suivante l'opinion qu'il s'est faite sur la fonction de l'organe qu'il appelle « égoust », choane, entonnoir : « Au con-
« cours des deux ventricules il se forme un conduit ou
« canal, qui fuit le troisième ventricule vers la base du-
« quel on trouve un trou qui va dedans l'égoust ou choa-
« ne pour rejeter dans le gosier vers le palais la sérosité
« pituiteuse.... Il engendre deux sortes de sérosités dans
« la tête, l'une qui s'écoule dedans les narines au tra-
« vers de l'os cribeux ou ethmoïde, l'autre qui s'engen-
« dre dans les ventricules antérieurs et dans les parties
« inférieures, tombe dans l'égoust ou entonnoir dans le
« palais et le gosier. »

Willis admettait que le liquide que l'on rencontre dans le ventricule n'était qu'un fait cadavérique, tandis que durant la vie, dans les cavités il y avait des substances excrémenticielles, qui viennent se recueillir dans la glande pituitaire, et de là par des voies invisibles à nous après la mort mais existant pendant la vie, sont transportées dans la circulation sanguine. Wieussens nous dit que l'hypophyse fabrique le liquide céphalo-rachidien, aidée dans ce travail par la glande pinéale et la toile choroïdienne. Descartes la plaçait dans l'angle antérieur du parallélogramme dont le centre, la glande

pinéale, serait le siège de l'âme. Littrius pensait qu'il s'y déversait la lymphe des ventricules.

Silvio propose de comparer l'hypophyse aux glandes communes lymphatiques capables d'absorber et de sécréter les liquides organiques et trouve une confirmation de sa théorie dans les travaux de Monro qui, étudiant les lymphatiques de la dure-mère, regarde la glande pituitaire comme une glande appartenant au système lymphatique cérébral. Dohrn, Kolliker, Balfour considèrent cette prétendue glande comme un organe atrophié dont il faut chercher la véritable signification physiologique chez l'embryon des vertébrés et dans les rangs inférieurs de l'échelle animale. Enfin R. Owen montra que chez les vertébrés ce que le cerveau perd en dimension et en complication relatives, l'appareil hypophysaire le gagne en importance.

Contre ces diverses théories plus ou moins fantaisistes surgirent les résultats des recherches faites sur la physiologie. Burbach, étudiant la fonction des diverses glandes du corps, commença par établir une grande division entre les glandes « escretici » et les glandes vasculaires sanguines. Claude-Bernard, dans ses leçons sur la pathologie expérimentale, divisa nettement les glandes qui retiennent du sang certains principes particuliers et qui communiquent à chaque sécrétion leur propre individualité, des glandes qui semblent sécréter elles-mêmes le sang ou qui sont destinées à enrichir le fluide circulatoire des produits élaborés à l'intérieur de leurs tissus.

Un des premiers Liégeois, dans sa thèse d'agrégation, partant des idées de Claude-Bernard, décrit l'hypophyse comme une glande vasculaire sanguine, c'est-à-dire

comme « un organe essentiellement constitué de vési-
« cules closes en rapport immédiat avec les capillaires
« sanguins, et ayant pour propriété de sécréter un li-
« quide exclusivement récrémentitiel, liquide qui après
« avoir subi dans son intérieur des modifications chi-
« miques et organiques, est repris directement par les
« vaisseaux sans être préalablement déversé à la surfa-
« ce du corps. »

Brown-Séquard, en 1869, modifia dans le sens physiologique la conception des glandes vasculaires sanguines en celle des glandes à sécrétion interne et il plaça dans ce nouveau groupe la thyroïde et l'hypophyse. Depuis cette époque la glande pituitaire a été considérée comme très importante et son étude a été poursuivie avec activité.

L'Hypophyse dans la Nutrition

Pour résoudre ce problème d'une façon complète nous nous sommes adressés à deux grandes méthodes expérimentales :

A). — *Ablation de l'hypophyse ou hypophysectomie ;*

B). — *Injections d'extraits hypophysaires.*

Si la première, vu sa difficulté, ne nous a pas permis de signaler ici d'heureux résultats, la seconde nous a montré les effets du corps pituitaire sur :

1° *Le poids ;*

2° *La température ;*

3° *La respiration ;*

4° *La pression ;*

5° *L'accroissement somatique ;*

6° *La toxicité des urines ;*

7° *Les échanges nutritifs.*

Ce chapitre sera donc divisé en deux parties :

A. - Hypophysectomie expérimentale

Quand les physiologistes cherchent à déterminer les fonctions d'un organe, ils commencent toujours par enlever ou détruire cet organe dans le but d'obtenir les troubles qui résultent de l'absence ou de l'insuffisance de son fonctionnement. L'hypophyse n'a pas échappé à cette règle générale.

Nous exposerons donc les procédés employés par divers auteurs pour détruire l'hypophyse, puis après avoir montré certains inconvénients, nous exposerons les procédés que nous avons imaginés et suivis nous-mêmes, et qui ne nous ont pas donné de meilleurs résultats vu la difficulté de cette opération.

M. Dastre et d'autre part Horsley furent les premiers à tenter l'hypophysectomie et à chercher à atteindre la glande pituitaire par la voie buccale.

En 1902 M. Gley indiquait une opération assez simple comme technique, mais dont la mortalité était naturellement très élevée. Voici ce procédé : on fait un petit trou de trépan à la partie supérieure du crâne vers le milieu d'une ligne transversale passant par l'angle postérieur des deux orbites. Par ce trou on introduit un trocart que l'on enfonce perpendiculairement à travers la masse cérébrale ; quand l'animal ne s'agite pas on

est sûr de tomber exactement sur la selle turcique. On peut alors imprimer quelques mouvements de bascule à l'instrument pour dilacérer l'organe. On peut au besoin, une fois le trocart en place, glisser à l'intérieur une longue aiguille par laquelle on injecte quelques gouttes de soufre. Cette modification permet de détruire la glande tout en diminuant l'hémorragie. Bien entendu il faut opérer aseptiquement. Ajoutons que cette manière d'opérer ne donna pas de brillants résultats, car un seul animal survécut et celui-ci avait déjà été thyroïdectomisé.

Marinesco, trouvant sans doute la technique trop facile, imagina, la même année, un autre procédé comprenant plusieurs temps. Après avoir perforé la voûte du palais à l'aide du thermocautère on recherche le siège des deux apophyses ptérygoïdes et au milieu de l'espace qu'elles limitent on applique une couronne de trépan de 5 mm. de diamètre. Faisant alors sauter la rondelle osseuse on arrive à détruire complètement, selon l'auteur, la glande pituitaire avec une baguette de fer recourbée en crochet et préalablement rougie au feu. Les résultats ne furent pas meilleurs qu'avec la méthode de M. Gley, car Marinesco eut une survie de 18 jours chez un seul de ses opérés.

La technique de l'hypophysectomie fut étudiée d'une façon plus précise par Vassale et Sacchi qui opérèrent sur les chats et les chiens. Après avoir largement ouvert la bouche de l'animal et l'avoir fixée dans cette position et après avoir tiré au dehors la langue, les auteurs incisent le palais sur la ligne médiane et perforent la base du crâne avec une gouge, entre les apophyses ptérygoïdes, et à travers cette ouverture ils détruisent l'hy-

pophyse avec un thermocautère ou un peu d'acide chromique. Voyant qu'un grand nombre d'animaux opérés succombaient par infection intra-cranienne, Vassale et Sacchi eurent la pensée de fermer hermétiquement le trou osseux avec du ciment ou du mastic des dentistes, après quoi ils firent une suture des muqueuses pharyngée et palatine.

En Italie l'étude de la glande pituitaire fit faire d'innombrables recherches et Caselli fut un de ceux qui l'étudièrent le mieux. Il signale, dans sa thèse d'agrégation, deux méthodes pour arriver à l'ablation de l'hypophyse. Dans une première série d'expériences il réséque l'arcade zygomatique et l'apophyse coronoïde, pratique une brèche osseuse dans la fosse sphéno-palatine et fait un lambeau en V de la dure-mère ; puis il essaie de soulever avec une spatule la substance cérébrale et d'introduire dans la selle turcique un appareil spécial à l'aide duquel il compte pouvoir enlever la glande. Mais les résultats furent néfastes, aussi abandonna-t-il de suite ce procédé pour adopter la méthode de Vassale et Sacchi à laquelle il apporta quelques modifications : ainsi dans la brèche faite dans le palais il passe deux petites pinces avec lesquelles il enlève l'hypophyse et ensuite ferme la brèche avec de la paraffine iodoformée.

Della Vedova, en 1903, enlève la glande par la voie buccale, suivant la dernière méthode de Caselli qu'il perfectionne par détermination de repères anatomiques plus précis.

Deux années avant cet auteur, Lomonaco et Van Rymberk indiquèrent le procédé opératoire suivant qui n'est autre que celui de M. Gley modifié : en un point situé

au sommet du crâne, au milieu d'une ligne transversale qui réunit les parties antérieures des pavillons des deux oreilles ; ils font une brèche osseuse, perforent la dure-mère à côté du sinus longitudinal, introduisent un instrument approprié qui est enfoncé perpendiculairement vers la base du cerveau. Après avoir perforé le corps calleux et l'infundibulum, cet instrument tombe dans la selle turcique ; on lui imprime alors un certain mouvement et on manœuvre de façon à réduire en bouillie le tissu qui se trouve dans cette fosse. On retire l'instrument et on suture la plaie.

L'extirpation de l'hypophyse chez la grenouille est relativement aisée ; Gaglio en a indiqué la voie à suivre : il anesthésie la grenouille avec des vapeurs d'éther et l'attache, étendue sur le dos, ayant soin de lui maintenir la bouche ouverte le plus possible. Ensuite après avoir fait une incision longitudinale d'environ un centimètre dans la voûte de l'arrière bouche et mis en évidence la croix de l'os parabasal, il applique au centre une couronne de trépan de 3-4 millimètres. Après avoir enlevé la rondelle osseuse, il aperçoit l'hypophyse à travers la dure-mère ; il incise cette membrane avec une aiguille et enlève la glande avec une pince à pointes courbes et fines.

Botéano reprit la question chez le même animal et changea de procédé. Après avoir pris des mesures d'asepsie, l'auteur confie la grenouille aux mains d'un aide. Il fait, sur la ligne médiane et dorsale de la tête, une incision cutanée. Avec un bistouri il ouvre la suture sagittale, puis avec des ciseaux il sectionne l'os fronto-pariétal, transversalement au niveau de l'orbite, il insinue ensuite l'une des branches d'une pince à dissection sous

l'os fronto-pariétal qu'il rabat en dehors, en même temps que l'os prootique est préalablement sectionné. Il met ainsi à découvert une moitié de l'encéphale, puis à l'aide d'un petit écarteur il soulève le lobe optique au-dessous et un peu en arrière duquel se trouve la pituitaire qu'il cueille avec une pince courbe. Après avoir ramené l'os à sa place et suturé la peau au catgut fin il met la grenouille dans un vase contenant un peu d'eau qu'on renouvelle fréquemment.

Dans une très minutieuse étude de Domenico Pirrone on retrouve le premier procédé de Caselli qui permet à cet auteur d'extirper totalement la glande et en même temps lui donne la possibilité d'éviter l'infection dans la majorité des cas et de produire dans les organes voisins le moins de lésions possible. Après incision de la peau et résection des divers plans osseux et musculaires, il applique une petite couronne de trépan et fait un trou qu'il agrandit avec les ciseaux ostéonomes. Ensuite il détache la dure-mère du crâne jusqu'à ses insertions avec les apophyses clinoïdes et arrive ainsi sur la selle turcique. Incisant de nouveau la dure-mère et soulevant la substance cérébrale il aperçoit l'hypophyse qu'il enlève entièrement avec une petite pince.

G. Fichera opère sur des poules. Après avoir fixé l'animal sur le dos, le cou étendu, il pratique une incision parallèle à l'arcade mandibulaire. Il sectionne les plans musculaires, et en écartant les parois du pharynx il arrive sur la ligne médiane du sphénoïde qu'il perfore au thermocautère. Il pénètre ainsi dans le puits ostéo-fibreux qui enclave l'hypophyse laquelle se trouve du même coup cautérisée et détruite.

En 1907 MM. Thaon et Garnier, abandonnant la voie

buccale et la partie latérale du cou, ont cherché à aborder la glande pituitaire par la paroi cranienne latérale L'animal est anesthésié par petites doses de chloroforme, après avoir reçu une injection de morphine-atropine. Les auteurs pratiquent une incision temporale assez longue et résèquent l'arcade zygomatique à ses deux extrémités, ensuite incision des masses musculaires temporales et résection de la pointe de l'apophyse coronoïde. Arrivés sur la paroi osseuse cranienne MM. Thaon et Garnier pratiquent une large brèche, incisent la dure-mère et relèvent le cerveau. Se servant d'un puissant éclairage ils arrivent à voir le pédicule de l'hypophyse. Avec un crochet tranchant par un seul de ses bords, ils pénètrent dans la selle turcique, détachent la glande et la ramènent à l'extérieur. MM. Thaon et Garnier reconnaissent la difficulté et le danger de cette opération.

Dans une note présentée à l'Académie des sciences le 4 mars 1907, M. Paulesco expose ses nombreuses expériences d'hypophysectomie chez le chien et indique son procédé opératoire qui comprend 9 temps :

1° Incision cutanée.

2° Incision du muscle temporal des deux côtés.

3° Incision de l'arcade zygomatique du côté droit. En faisant ouvrir la bouche de l'animal l'apophyse coronoïde du maxillaire se porte en avant et en bas et ne gène plus les manœuvres ultérieures.

4° Aplication, sur le pariétal des deux côtés, d'une petite couronne de trépan et section de l'os avec une pince coupante emporte-pièce.

5° Incision de la dure-mère.

6° Introduction d'un écarteur spécial sous le lobe

temporal droit du cerveau que l'on soulève doucement. On aperçoit ainsi la selle turcique et son contenu.

7° Avec la pointe d'une curette on décolle la glande, puis on la détache de la base du cerveau et on la ramène en dehors.

8° Remise en place des plans osseux et musculaires. Suture de la peau au catgut.

9° Pansement aseptique.

M. Paulesco, vu les nombreux inconvénients, devait plus tard abandonner une telle manœuvre opératoire.

En 1908 MM. Verger et Soulé présentèrent une note concernant la technique de la destruction électrique de l'hypophyse chez le chien. Ces auteurs, après des essais sur un cadavre, ont indiqué la conduite à tenir suivante :

Le chien étant sur le dos, on fait sur la ligne médiane une boutonnière de 3 à 4 centimètres, au voile du palais. A l'aide de pinces longues à forci-pressure on saisit et on écarte les deux lèvres de la plaie, mettant ainsi à découvert la voûte pharyngienne. Le doigt introduit reconnait facilement le bord postérieur de l'apophyse ptérygoïde. C'est sur une ligne transversale joignant les deux apophyses qu'ils pratiquent, après section de la muqueuse et à deux millimètres de part et d'autre de la ligne médiane, deux petits trous à l'aide d'un perforateur de dentiste à transmission flexible mû par un petit moteur électrique. Par ces trous on introduit, à une profondeur déterminée à l'avance sur le cadavre, les deux aiguilles électrolytiques avec un courant de 10 à 12 milliampères passant pendant 10 minutes ; on obtient ainsi un effet destructeur suffisant si la glande est bien atteinte par les aiguilles. Cependant les inconvénients

sont nombreux : d'abord c'est une manœuvre trop compliquée et trop longue ; ensuite on a à craindre les hémorragies, il faut éviter de pousser les aiguilles au delà de l'hypophyse et d'atteindre la substance grise interpédonculaire.

Quelques jours après cette communication, Livon présentait à la Société de Biologie un chien hypophysectomisé par un nouveau procédé. Nous reproduisons ici la partie concernant ce procédé opératoire : « Comme Pau-
« lesco, j'ai adopté la voie temporale, toutes les autres,
« donnant de mauvais résultats. Seulement après avoir
« anesthésié l'animal au moyen d'une injection intra-
« veineuse de chloralose, je pratique préalablement la
« ligature de la carotide primitive du côté droit qui est
« le côté de choix pour l'opération de l'hypophysec-
« tomie. Cette ligature évite les hémorragies provenant
« de la section des artères de la région dans laquelle on
« opère. La peau est incisée largement sur la ligne mé-
« diane du crâne et le muscle temporal droit est sec-
« tionné transversalement. Au moyen d'une rugine, les
« deux lambeaux musculaires sont séparés des surfaces
« osseuses que l'on découvre aussi bas que possible jus-
« qu'à la racine de l'apophyse zygomatique, que l'on a
« reséquée pour avoir plus de liberté d'action dans le
« champ opératoire, comme je l'ai fait sur le chien.

« Comme l'apophyse coronoïde du maxillaire inférieur
« masque la partie inférieure de la région, il faut pla-
« cer dans la gueule de l'animal un double mors au mo-
« yen duquel on écarte fortement les deux mâchoires
« afin d'abaisser cette apophyse.

« Le champ opératoire étant ainsi préparé et dégagé
« j'applique du côté droit seulement, une couronne de

« trépan, au lieu de le faire des deux côtés. Puis au « moyen d'une pince coupante j'agrandis cette ouver- « ture. Les méninges découvertes sont incisées délicate- « ment pour ne pas léser les gros vaisseaux ; c'est alors « qu'au moyen d'un élévateur en caoutchouc durci, à « bords mousses et à configuration promettant d'épou- « ser la face inférieure de l'hémisphère cérébral droit, « je soulève avec précautions le cerveau.

« Au moyen d'un miroir frontal, il est facile de pro- « jeter un faisceau lumineux dans la région de la selle « turcique ainsi découverte et de distinguer l'hypophyse. « On peut alors aisément expérimenter sur cet organe « soit en pratiquant des excitations mécaniques ou élec- « triques soit en faisant l'ablation partielle ou totale ».

Cette méthode présente encore des inconvénients tels que déformation de la face due à la résection de l'apophyse zygomatique et traumatisme subi par l'animal

Afin d'éviter les inconvénients reprochés à ces divers procédés M. Fernand Masay, le premier, employa un sérum cytolitique qui lui aurait donné de très bons résultats et surtout la production d'une insuffisance hypophysaire pure.

A sa suite Parhon et Goldstein ont cherché à produire des lésions hypophysaires chez trois poussins en utilisant le sérum d'un agneau ayant reçu des injections d'extraits hypophysaires de poulet. Leurs expériences sont absolument négatives.

M. Parisot se basant sur tous ces travaux a aussi pensé pouvoir entraîner des lésions bien localisées à la glande pituitaire, à l'aide d'un sérum hypophysotoxique. Mais cet auteur pense que la destruction de la glande n'est pas possible et se demande si les sérums cytoly-

tiques jouissent de propriétés parfaitement scientifiques.

Ainsi qu'on vient de le voir les méthodes d'ablation de l'hypophyse sont nombreuses et peuvent se grouper en 5 catégories :

1° L'ablation par voie buccale.

2° L'ablation par le haut du crâne.

3° L'ablation par la fosse sphéno-palatine.

4° L'ablation par la voie temporale.

5° La destruction par le sérum cytolytique.

En présence des résultats contradictoires donnés par tous ces procédés, nous avons essayé de trouver une nouvelle manière de détruire ou d'enlever la glande hypophysaire.

Procédés Personnels

Nous avons avant tout cherché à ébranler le moins possible l'animal en expérience et à abréger le temps de l'opération.

Tout d'abord nous avons essayé d'atteindre l'hypophyse par le haut du crâne. Après une incision cutanée sur la ligne médiane et une en arrière des globes oculaires, nous avons pratiqué la trépanation. Ensuite à travers la masse cérébrale et avec une aiguille assez longue dirigée obliquement en avant nous avons injecté de l'acide chromique.

EXPÉRIENCES

I. Lapin. Poids 1.770 gr.

Opéré le 17 mars 1910.

Nous avons injecté 2 gouttes d'acide chronique.

L'animal est mort vingt minutes après l'opération. Il a présenté pendant 15 minutes des phénomènes de rotation.

Autopsie.

Lésion du cervelet.

Rien à l'hypophyse.

II. Lapin. Poids 2.020 gr.

Opéré le 24 mars 1910.
Injection de 1 goutte d'acide chromique.
Mort 1 heure après l'opération.
Il a présenté des phénomènes rotatoires à gauche pendant 3 à 5 minutes, puis il s'est couché sur le flanc gauche.
Autopsie.
Lésion du cervelet.
Hémorragie cérébrale.
Hypophyse intacte.

Vu les résultats néfastes que nous avons obtenus, nous nous sommes adressés à la voie temporale.

L'animal est couché sur le ventre et solidement maintenu. On rase la région temporale et on lave au savon et à l'alcool.

Nous faisons une incision de 2 à 3 centimètres et nous confions à un aide les deux lèvres de la plaie. Le deuxième temps de l'opération consiste à pratiquer une brèche osseuse avec un trépan.

Ceci fait nous engageons dans cet orifice une sonde canelée assez large avec laquelle nous décollons la dure-mère et nous soulevons la masse cérébrale. Avec le bec de la sonde nous allons à la recherche de la selle turcique.

Une fois cette position marquée nous introduisons l'aiguille d'une seringue contenant une goutte d'acide chromique et allons à la rencontre du bec de la sonde. A ce moment, nous relevons le mieux possible la masse cérébrale et si l'animal est bien tranquille nous piquons l'aiguille dans la tente de l'hypophyse et faisons l'injection.

En général cette opération ne dure pas plus de 10

minutes et l'animal ne se trouve pas trop fatigué. Mais, malgré tout, ce procédé ne nous a pas donné de meilleurs résultats ainsi que nous allons le voir, ce qui prouve une fois de plus que l'hypophysectomie est une opération délicate et très difficile.

EXPÉRIENCES

III. Lapin. Poids 2.170 gr.

Opéré le 29 mars 1910.

Après l'intervention l'animal ne présente aucun phénomene apparent. Il se tient debout, marche normalement. Sa respiration est un peu rapide.

Le 30 mars.

Respiration rapide.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'animal va bien.

Le 31 mars.

Le poids est de 2.110 gr.

Les urines renferment de l'albumine et du sucre.

Le 1er avril.

Respiration rapide.

Urines 92 cm3. Albumine et sucre.

Le 2 avril.

Sucre et albumine. Urines 175 cm3.

Le 4 avril.

Le poids est de 2.350 gr.

Le sucre a disparu.

Traces d'albumine.

Du 5 au 25 avril.

Rien de particulier.

Le poids a varié de 2.270 ; 2.330 et 2.400 gr.

Le sucre n'a plus reparu.

Cette légère glycosurie nous avait fait penser à une lésion possible de l'hypophyse, puisque Caselli l'avait signalée à la suite de l'hypophysectomie. Cependant l'animal ne présentant aucun symptôme caractéristique nous nous décidons à le sacrifier le 25 avril.

Autopsie.

Ramollissement cérébral gauche.

Ni hémorragie, ni abcès.

Hypophyse tout à fait intacte.

IV. Lapin. Poids 2.100 gr.

Opéré le 1er avril.

Aucun trouble après l'intervention.

2 *avril.*

Bon état. Respiration rapide.

Urines 70 cm3. Pas de sucre. Albuminurie légère.

Dans l'après-midi l'animal présente dans sa cage certains mouvements de rotation à gauche, côté de la plaie. Il mange sa ration de 200 gr. de choux et 40 gr. de son.

3 *avril.*

L'état général très mauvais.

Urines 143 cm3.

4 *avril.*

L'animal est très agité. Il a cassé dans la nuit sa patte gauche d'arrière. Il a uriné très peu. Les mouvements rotatoires gauches déjà signalés sont plus rapides et plus violents. Il cherche à se tenir debout en appuyant sa tête toujours du côté gauche contre la cage. Convulsions par intervalles, très fortes et durant 10 à 15 minutes.

L'après-midi vers 2 heures nous trouvons l'animal mourant.
Mort à 2 heures 20.

Autopsie.

Hémorragie de la boîte cranienne entre la dure-mère et la boîte.

Dure-mère lésée.

Congestion de l'œil gauche.

Fractures des côtés gauches et de la patte arrière du même côté.

Hypophyse partiellement atteinte, mais la mort semble provenir d'une lésion du bulbe.

Rien aux organes, sauf quelques points blancs sur les capsules surrénales.

Il est impossible de tirer une conclusion de cette série d'expériences, cependant nous pouvons certifier que l'hypophysectomie est une opération délicate et difficile et que la mort survient toujours à bref délai. Pourtant tous les auteurs ne partagent pas cet avis et nous allons voir que pour les uns les animaux succombent à des lésions cérébrales, pour les autres au contraire à l'ablation de la glande pituitaire.

En 1892 Marinesco écrivait : « Mes recherches prou-« vent qu'il est possible de détruire l'hypophyse chez « le chat par la voie buccale et cette mutilation est com-« patible avec une survie de quelques semaines ». La même année, Vassale et Sacchi prétendent que les fonctions de la pituitaire sont indispensables à la vie, la destruction de cette glande entraînant la mort dans un temps plus ou moins court, et l'hypophyse élaborant un produit nécessaire à l'organisme, en l'absence duquel certaines substances toxiques se formeraient et s'accumuleraient dans l'économie provoquant des accidents capables d'entraîner la mort.

Caselli constate que chez le chat et le chien cette glande est un organe de haute importance physiologique, qui maintient l'équilibre de certaines substances toxiques. Pour de Cyon le rôle de l'hypophyse est de préserver le cerveau de dangereux afflux de sang et de régulariser les échanges organiques du corps.

Les recherches de Lomonaco et Van Rymberg font connaître la glande pituitaire comme un organe en régression, n'ayant aucune valeur fonctionnelle, ni générale ni spéciale. Selon Gaglio les grenouilles peuvent vivre, en bonne santé, pendant plusieurs mois, sans hypophyse ; Botéano, au contraire, nous dit que pour ces animaux l'ablation est rapidement mortelle.

En 1903 Pirrone conclut que cette glande a une importance capitale. Si une lésion partielle est compatible avec la vie, son ablation totale conduit finalement à la mort. Fichera, opérant sur des poulets, remarqua que ces animaux survivent à l'hypophysectomie et que par conséquent chez eux cet organe n'est pas indispensable. Paulesco voulut approfondir davantage l'énigme et pratiqua plusieurs opérations : ablation totale, ablation partielle de la substance corticale, ablation complète de cette même substance du lobe épithélial, enfin extirpation du lobe nerveux et de la substance médullaire ; en terminant son article, cet auteur s'exprime ainsi : « En résumé l'hypophyse est un organe indispensable à la vie, son absence est rapidement mortelle. Des diverses parties qui la composent la plus importante est la couche cortical du lobe épithélial. MM. Garnier et Thaon ont opéré douze chiens ; tous leurs animaux ont succombé très rapidement et, dans un seul cas, ils ont obtenu une survie de seize jours.

Il y a un an MM. Ascoli et Lagnani, sur une centaine de cas, chez des chiens, n'ont pas observé une seule hypophysectomie totale suivie de survie prolongée. Le seul examen macroscopique est insuffisant et ne permet pas d'assurer que l'opération a été complète ; des fragments peuvent échapper au contrôle, l'examen histologique en série, indispensable, révèle quelquefois qu'un fragment hypophysaire caché dans un pli de la dure-mère et équivalent à 1/15 ou 1/20 de la glande, a pu procurer la survie. Le traumatisme opératoire est grave sans doute, mais par lui-même ne compromet pas l'existence ; c'est la suppression de l'hypophyse qui est mortelle. Pour que la mort suive l'extirpation il n'est pas nécessaire que celle-ci soit notable, mais certainement si l'animal survit c'est que l'ablation de l'organe n'a pas été complète et qu'il est resté un fragment de tissu glandulaire. Nous voyons donc que malgré la diversité d'opinions la majorité des auteurs admettent que l'hypophyse est un organe indispensable à la vie.

Cependant lorsque l'animal succombe assez tard, 2 ou 3 semaines environ après l'intervention, on a observé certains faits qui méritent d'être signalés. Dans un magnifique travail, Pirrone conclut de la façon suivante :

1° Tous les phénomènes consécutifs à l'hypophysectomie ne doivent pas être attribués à la suppression de la fonction de la glande.

2° L'absence de la fonction détermine les troubles de motilité, l'abattement et la dépression.

3° Les phénomènes cardio-vasculaires, respiratoires, les modifications de température sont dûs au traumatisme.

4° L'ablation de l'hypophyse ne modifie pas la composition des urines.

Sur ce dernier point Rogowitsch, Caselli, Friedman et Mass sont du même avis, mais Cushing et ses collaborateurs ont signalé de la glycosurie ainsi que nous l'avons constaté nous-mêmes dans un cas de survie de 27 jours.

Chez des chiens ayant subi l'ablation d'une grande partie ou de la quasi totalité de l'hypophyse, MM. J. Camus et G. Roussy ont vu apparaître, dans les 24 heures, une polyurie sans glycosurie : un chien qui émettait 200 cc. a émis 2.000 cc. dans la journée qui suivit l'opération.

Selon Narbuth l'hypophyse possède une fonction bien définie dans l'organisme cérébral. Surtout dans l'organisme en croissance et les phénomènes d'infantilisme seraient en liaison avec la cessation prématurée de la fonction hypophysaire.

C'est en effet l'arrêt total et immédiat de la croissance des animaux qui caractérise l'hypophysectomie non mortelle immédiatement. Les chiens, opérés par MM. Ascoli et Legnani de Pavie, restèrent nains, difformes, rabougris, semblant être d'une race différente du témoin ; l'ossification comme la dentition ont été retardées. Ces troubles du développement sont dus à ce retard ; les cartilages épiphysaires persistent chez l'animal opéré, alors qu'ils ont disparu chez le témoin ; la nutrition de l'os est altérée, il y a déficit de matières calcaires.

Outre l'arrêt du squelette, l'ablation de la glande pituitaire entraîne des troubles marqués de la nutrition générale. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une adiposité

très accentuée qui peut atteindre parfois un degré très marqué ; les femelles n'entrent plus en chaleur et les mâles montrent de l'indifférence ou de l'impuissance sexuelles ; quelques-uns d'entre eux sont même atteints d'atrophie testiculaire bien nette.

Enfin signalons les expériences de M. Aschner et O. Porges portant sur deux chiens de même portée, âgés de 10 mois et dont l'un a subi à six semaines l'extirpation de l'hypophyse et chez lequel ils ont provoqué ainsi une diminution de la consommation d'oxygène.

A part l'adiposité l'hypophysectomie ne semble pas avoir donné beaucoup de renseignements sur les troubles de nutrition qu'elle occasionne et vu la difficulté de pratiquer une pareille opération et le peu de survie des animaux nous nous demandons si la glycosurie, la polyurie, l'arrêt de développement, l'adiposité sont bien dus à l'ablation de la glande pituitaire ou à des lésions de certains points de la substance cérébrale. Aussi devant de pareils résultats nous nous sommes adressés aux extraits hypophysaires.

B. - Extraits hypophysaires

Ainsi que nous le faisions remarquer au début de notre travail chaque auteur, pour son expérimentation, s'est servi d'une partie différente de l'organe, aussi les conclusions des diverses communications paraissent en contradiction. En ces dernières années on a cherché le principe actif de l'hypophyse par des procédés vraiment compliqués et l'accord ne paraît point fait à ce sujet.

On a d'abord pensé à l'existence d'un principe iodé en se basant sur ce fait que la glande pituitaire est susceptible d'exercer une action vicariante vis-à-vis du corps thyroïde, mais Simpson, Hunter et Gédéon Wells n'ont pas trouvé d'iode.

B. A. Houssay, en 1911, a fait bouillir une centaine d'hypophyses à 2 ou 3 reprises, pendant 15 minutes, dans dix fois leur poids d'eau distillée. Après addition à chaud d'acétate de plomb, le filtrat limpide et mousseux se montra bien débarrassé de substances protéiques Le plomb fut éliminé par l'acide sulfurique et le liquide fut évaporé dans le vide. Il a ainsi obtenu un résidu cristallin, translucide, d'un blanc à peine jaunâtre, insoluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, par contre très soluble dans l'eau et dialysable. Une petite par-

tie de ce produit, dissoute dans la solution physiologique et injectée dans les veines d'un chien ou d'un lapin, détermine l'élévation de la pression et le ralentissement du pouls. Elle provoque aussi la diurèse, renforce les contractions de la vessie, de la vésicule biliaire, l'intestin et l'utérus. Cette substance cristallisée identique aux extraits d'hypophyse paraît bien représenter leur principe actif.

Deux ans après Fuhner a pu extraire de la partie infundibulaire une substance pure, cristallisée produisant sur la pression et la respiration les mêmes effets que les extraits totaux de glande pituitaire : elle a été nommée « hypophysine ».

M. Baudouin à son tour s'est servi de l'extrait hypophysaire injectable qu'il a traité par l'acide acétique. Il obtient un précipité et une liqueur. Celle-ci est concentrée dans le vide et traitée à l'éther pour se débarrasser de l'acide acétique. Le résidu ainsi obtenu est épuisé par l'alcool absolu bouillant. En se refroidissant l'alcool dépose un produit blanc et cristallin qui est recueilli par centrifugation, lavé à l'éther et séché. M. Baudouin lui attribue les propriétés suivantes : c'est un corps très hygrométrique qui brûle sur la lame de platine sans laisser de résidu apparent et en répandant une odeur de corne brûlée. Il précipite à chaud par l'acide silicotungstique, donne une solution aqueuse neutre dont la réaction n'est pas modifiée par l'addition de formol. A notre avis ce principe est identique à celui de B. A. Houssay.

Il y a quelques mois MM. Bouin et Ancel, dans une communication à la Société de Biologie, ne reconnaissent pas les méthodes employées par Houssay, Fuhner, Bau-

douin comme pouvant leur permettre d'isoler la substance active du lobe postérieur, ils s'expriment ainsi : « Leurs réactions sont inexactes et conduisent à l'ob- « tention de produits qui possèdent l'action plus ou « moins bien conservée des extraits hypophysaires ; « mais elles ne permettent pas d'isoler la substance ac- « tive à l'état pur, d'établir ses caractères chimiques, « de fixer sa nature et ses principales réactions ».

Aussi les auteurs se sont-ils empressés d'indiquer à quelques jours d'intervalle deux nouveaux procédés pour l'isolement de la substance active du lobe postérieur hypophysaire.

Le premier procédé permet d'extraire la substance active à l'état de combinaison métallique cristallisée. Cent grammes de lobe postérieur sont fixés dans un litre d'un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther. Au bout de 8 à 10 jours on les retire de ce liquide, on les débarrasse sous le vide de l'alcool et de l'éther, on les broie finement et on les fait macérer pendant trois jours dans 500 grammes d'eau distillée en agitant de temps à autre. On exprime et on filtre. On déféque le liquide filtré par le sous-acétate de plomb ammoniacal sans excès. On filtre à nouveau et le précipité lavé dans une petite quantité d'eau distillée pour le débarrasser de la substance active qu'il a entraînée en assez grande abondance. L'eau de lavage est réunie au premier filtrat.

La liqueur est alors acidulée par l'acide sulfurique et traitée par quelques centimètres cubes d'acide phosphotungstique, en solution aqueuse à 10 %. Il se produit un précipité abondant qu'on recueille sur un filtre sans pli. Ce précipité est lavé modérément sur le filtre à l'eau distillée, rassemble dans une capsule en porcelaine et in-

timement mélangé avec son volume d'hydrate de plomb fraîchement préparé. On ajoute dans la capsule 30 centimètres cubes d'eau distillée et on porte à l'ébulition pendant quelques minutes. On filtre sur un filtre sans pli ; on reprend le précipité en y ajoutant un peu d'hydrate de plomb, 20 centimètres cubes d'eau distillée et on reporte à l'ébullition puis on filtre. Enfin on recommence une troisième fois la même opération et on réunit les liqueurs filtrées qui renferment le principe actif.

Cette solution est alors additionnée de 2 ou 3 centimètres cubes de nitrate d'argent à 10 % et mise à l'obscurité. Il se fait peu à peu un précipité floconneux qu'on rassemble et qu'on lave par centrifugation, le précipité est traité par de l'eau ammoniacale au 10e filtré pour le séparer des substances insolubles dans cette dernière liqueur. Le liquide filtré très clair est mis dans un petit cristallisoir à fond plat et soumis à une évaporation rapide dans le vide sulfurique. Quand l'ammoniaque est évaporée l'examen microscopique à la lumière jaune montre qu'il s'est déposé dans le liquide une grande quantité de sphéro-cristaux à peu près régulièrement arrondis, souvent rassemblés en amas mamellonnés, quelquefois pourvus d'excroissances arrondies. C'est le principe actif.

Ce procédé nous paraît très compliqué et très long, de plus d'après les auteurs, il occasionne une assez grande perte de substance active, aussi ont-ils indiqué une autre méthode basée sur la solubilité assez grande du principe hypophysaire dans l'alcool méthylique et son insolubilité dans l'éther qui sert à le précipiter de sa solution alcoolique. Elle a l'avantage de causer le minimum de pertes et de permettre de conserver la subs-

tance active à l'état cristallin avec ses propriétés physiologiques ; mais elle ne donne pas les mêmes garanties que la méthode à l'argent, qui permet mieux d'obtenir à l'état chimiquement pur le principe actif du lobe postérieur.

M. Iscovesco a isolé du lobe antérieur de l'hypophyse un lipoïde (II B. d.) qui :

a) Augmente l'appétit et le besoin d'activité musculaire et légèrement la sécrétion rénale.

b) N'agit pas sur le poids des adultes, mais active la croissance des sujets jeunes.

c) Excite les capsules surrénales, le cœur et les reins, mais n'a pas d'action sur les organes génitaux, le foie et la thyroïde.

De plus d'après Buetow, on trouve dans la glande pituitaire de cheval : catalase, amylase, pepsine, peroxydase, tributyrase, uréase, substances que l'auteur appelle les Enzymes ; mais d'autre part sont absents : invertine, lactace, désamydase, ferment glycolytique.

Bien qu'au cours de nos recherches nous n'ayons jamais employé le principe actif hypophysaire puisqu'il a été découvert seulement en 1911, il nous a paru intéressant de signaler les diverses méthodes employées pour l'obtenir. Nous avons simplement utilisé l'hypophyse de cheval avec laquelle nous avons préparé des extraits totaux.

La glande pituitaire du cheval est volumineuse ; elle pèse en moyenne 3 grammes et a les dimensions et la forme d'un petit marron qui serait aplati de haut en bas ; elle est appendue au cerveau par un pédicule assez large situé à sa partie antérieure et supérieure. On trouve une selle turcique peu profonde.

Sur une coupe fine passant par le pédicule, on observe deux lobes :

1° Un lobe nerveux central dont le tissu se continue directement avec la substance cérébrale.

2° Un lobe épithélial qui entoure le premier de tous les côtés sauf au niveau du pédoncule et dont l'épaisseur est plus considérable en avant et en bas qu'en haut et en arrière. Ce lobe est formé de deux parties, une médullaire et une corticale qui contient des vaisseaux volumineux au voisinage du pédicule de la glande.

Tel est l'organe qui nous a servi pour nos recherches. Nous aurions pu préparer nos extraits avec de la glande fraîche, mais la majorité de ces extraits se conservent mal et pas longtemps, aussi nous avons préféré fabriquer des extraits secs.

Nous avons pris, une première fois, six hypophyses de poids total de 15 gr. 3, et une deuxième fois de onze organes dont le poids total était de 25 grammes 9. Après les avoir coupées le plus petit possible elles ont été mises à dessécher dans le vide sur l'acide sulfurique, où elles ont séjourné une semaine environ. En les broyant dans le mortier d'agate nous avons obtenu une poudre grisâtre qui a été placée dans le dessicateur de façon à la conserver indéfiniment.

Pour chacune de nos expériences le lapin recevait 10 centigrammes d'extrait sec dilué dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique.

C. Expériences personnelles

Dans le but d'étudier les échanges nutritifs quelques auteurs ont essayé l'ingestion d'hypophyse de mouton dans le traitement de l'acromégalie, mais n'ont obtenu aucun résultat manifeste.

Schiff (1897) soumet un acromégalique à un régime déterminé, pèse et analyse les excreta urinaires et fécaux et constante que l'administration d'extrait pituitaire a pour effet d'augmenter la proportion des phosphates éliminés surtout ceux qui passent par les fèces.

Tanszk et Vas (1899) pratiquent pendant huit jours l'analyse des ingesta et des excreta chez un acromégalique recevant de l'extrait ; ils constatent une faible retention d'azote et de phosphore et une élimination exagérée des sels de chaux.

Moraczenski (1901) après avoir établi le bilan de la nutrition dans un cas d'acromégalie avec glycosurie, signale une retention d'azote (10 %), du chlore et surtout du phosphore (46 %) et de la chaux (47 %) ingérés. Après avoir fait prendre au malade, pendant trois jours, des tablettes d'hypophyse desséchée il a trouvé une exagération de la quantité de phosphore et de chaux retenus et une diminuation de la quantité d'azote et de chlore.

Enfin en 1904 Malcom signale la rétention de phosphore et une exagération de l'élimination de la chaux.

Tous ces résultats sont peu probants et même contradictoires, de sorte qu'il nous a paru intéressant de reprendre cette étude en utilisant des animaux sains, de façon à ne pas rencontrer les erreurs que peut donner l'élément maladie.

I. — Action sur la Température.

Caselli dans son ouvrage signale l'abaissement de la température. Nous n'avons jamais obtenu vérification de ce fait, car la température normale de nos animaux étant de 39°6 à 39°8, nous avons eu après l'injection de l'extrait hypophysaire et les jours suivants : 39°5 — 39°6. Une seule fois, à l'inverse de Caselli nous avons observé 40°1, mais le lendemain la température était normale. Il semble donc que l'hypophyse n'a aucune action sur cet élément.

II. — Action sur le Poids.

Nous avons constaté un état stationnaire et même une légère augmentation chez les animaux traités par injections sous-cutanées, et au contraire une diminution très marquée chez ceux recevant l'extrait par voix intraveineuse.

III. — Action sur l'Accroissement Somatique.

Les auteurs sont d'accord pour reconnaître que l'extrait hypophysaire arrête le travail du tissu osseux. Ainsi Cerletti a toujours remarqué, chez ses animaux, un retard constant dans le développement squelettique ; le tibia des lapins est plus court que l'os normal, mais les

épyphyses deviennent beaucoup plus grosses. Sandri alimentant des rats en voie de croissance avec des hypophyses de bœuf constate l'arrêt du développement qu'il attribue à la toxicité du principe actif de la glande pituitaire. Pour Schafer et T. B. Aldrich l'ingestion quotidienne de 30 milligrammes de la partie postérieure de la pituitaire de bœuf fraîchement desséchée ne modifie en rien la croissance des rats blancs.

Nous avons repris ces expériences en nous servant de trois lapins de même portée, dont l'un était témoin et les deux autres recevaient journellement dix centigrammes d'extrait.

EXPÉRIENCES

A — Lapin. Poids 1.250 gr. Témoin.
8 *mai* 1910. — Mensuration du fémur : 8 centimètres 5.
2 *juin* 1910. — Mensuration du fémur : 9 centimètres 2.

B. — Lapin. Poids 1.250 gr.
8 *mai* 1910. — Mensuration du fémur : 8 centimètres 2.
Jusqu'au 1er juin 1910 l'animal reçoit par jour dix centigrammes d'hypophyse en injection sous-cutanée.
2 *juin* 1910. — Nous trouvons le lapin mort vers une heure de l'après-midi.
Autopsie. — Mensuration du fémur : 8 centimètres 3.
Poids de l'hypophyse 0 gr. 020.
Rien aux organes.

C — Lapin. Poids 1.380 gr.
8 *mai* 1910. — Mensuration du fémur : 8 centimètres 5.
Nous lui injectons jusqu'au 1er juin 10 centigrammes d'ex-

trait pituitaire ; ensuite nous le mettons au repos jusqu'au 7 juin ; l'animal meurt à cette date vers dix heures du matin.

Autopsie. — Mensuration du fémur : 8 centimètres 5.

Poids de l'hypophyse 0 gr. 017.

Rien aux organes.

Ces expériences montrent que les extraits pituitaires administrés d'une façon continue peuvent produire un ralentissement et même un arrêt de la croissance. Cependant, à notre avis, il est préférable de ne point tirer de conclusions bien affirmatives, car tous les phénomènes de retard, d'arrêt et de cachexie semblent dus à l'effet toxique des extraits injectés. De plus il est fort probable qu'en injectant n'importe quelle substance à un jeune animal en voie de développement nous constaterons également une action retardant l'accroissement somatique.

IV. — Toxicité des Extraits.

Des recherches de cette toxicité il résulte que la majorité des expérimentateurs reconnaissent l'innocuité du lobe antérieur ; cependant Comte et Curti lui accordent une action préventive contre la toxicité du lobe postérieur.

Parlant de l'opothérapie hypophysaire MM. Garnier et Thaon ont entrepris quelques recherches sur cette toxicité et sur sa variation selon que l'extrait a été préparé depuis plus ou moins longtemps. Ils sont arrivés aux résultats suivants :

2 gr. d'hypophyse de vache du jour même tuent un kilo de lapin :

1 gr. 50 d'hypophyse de taureau du jour même tuent un kilo de lapin ;

Après 24 heures : la toxicité est de 1 gr. par kilo ;
Après 48 heures : la toxicité est de 0 gr. 31 par kilo ;
Après 72 heures : la toxicité diminue et n'est plus que de 1 gr. 09 par kilo.

Cette étude est très intéressante, car à une époque où l'extrait hypophysaire est devenu le médicament universel, il est très utile de connaître la dose qui peut entraîner des accidents.

V. — Action sur la Respiration.

Nous nous sommes occupés aussi à définir le rôle de l'hypophyse sur la respiration. Sur nos quinze expériences nos résultats ont toujours été identiques :

1° Accélération,
2° Ralentissement ;
3° Arrêt de la respiration.

Après cette dernière phase la respiration redevenait normale.

Une seule fois, cependant, ayant changé la façon de dissoudre notre extrait, nous n'avons pris que 2 centimètres cubes de sérum physiologique au lieu de 5 ; notre solution étant probablement un peu concentrée, nous avons obtenu le tableau suivant. Au moment de l'injection du premier centimètre cube il y a d'abord arrêt puis accélération de la respiration, après le deuxième centimètre cube le début est le même mais l'accélération est plus grande. Laissant l'animal au repos, nous avons vu, après deux ou trois minutes, apparaître une respiration intermittente très curieuse, avec des oscillations devenant de plus en plus grandes, puis diminuant ; de plus accélération et début d'une nouvelle pé-

riode. Ce phénomène de Cheyne-Stokes a lieu pendant trois périodes et l'animal revient à la respiration normale très lentement.

Dans une série de cinq expériences nous avons essayé d'obtenir ce même tracé, sans aucun résultat positif, ce qui nous porte à croire qu'il s'est produit en dehors de toute influence hypophysaire.

VI. — Action sur la Pression.

Les diverses recherches faites à ce sujet ont démontré l'action principale de la glande pituitaire, sur la circulation.

Oliver et Schafer, injectant des extraits dilués dans l'eau salée observèrent une élévation de la pression artérielle. De Cyon pratique sur des lapins des injections intra-veineuses jugulaires avec un extrait aqueux et glycériné. Il remarque une élévation de la pression sanguine dans le cœur, accompagnée tantôt d'un ralentissement, tantôt d'une accélération des pulsations cardiaques.

W. H. Howel observe de l'hypertension et du ralentissement du cœur. Schafer et Vincent distinguèrent une substance dépressive soluble dans les solutions alcalines et une substance excitante soluble dans l'alcool ; après eux Osbonne et Savale Vincent prétendent que la substance excitante est produite par le lobe antérieur et la substance dépressive par le lobe postérieur.

Reprenant les expériences de de Cyon, Caselli injecte dans la jugulaire d'un jeune chien de l'extrait de pituitaire de bœuf et constate que, pour avoir un ralentissement des pulsations cardiaques, il faut en injecter une

grande quantité. Pour Livon l'extrait obtenu avec le corps pituitaire, injecté dans les veines d'un animal produit une hypertension très marquée avec ralentissement du rythme des pulsations. Ces expériences ont été confirmées par Hallion et Carrion.

En 1905, Silvestrini décrit la courbe obtenue chez le lapin ; il observe d'abord une élévation légère de la pression, suivie d'un abaissement avec faiblesse des systoles cardiaques, puis une nouvelle élévation pendant laquelle les pulsations cardiaques deviennent de plus en plus amples. Enfin MM. Garnier et Thaon reprirent la question et reconnurent que l'injection de l'extrait du lobe antérieur n'était suivie d'aucun effet, tandis qu'avec le lobe postérieur ils ont obtenu des modifications importantes du régime circulatoire, telles qu'élévation de pression, ampleur des pulsations, ralentissement du cœur. Ces auteurs concluent de la façon suivante : « Des deux lobes qui constituent l'hypophyse, c'est le lobe postérieur qui contient seul la substance douée de cette action si remarquable sur la circulation.

En ces dernières années les recherches sur la glande pituitaire se sont poursuivies avec la plus gande activité et il serait impossible de résumer dans un seul mémoire tout ce qui a été fait à ce sujet. Aussi nous ne mentionnerons que les faits les plus intéressants montrant parfaitement l'action de l'extrait hypophysaire sur la pression sanguine, action très importante et à propos de laquelle on a dit : « L'hypophyse est le robinet des artères.

Halliburton, J. P. Candler et A. W. Sikes ont étudié l'action cardio-vasculaire de l'extrait d'hypophyse humaine et ont obtenu avec le lobe postérieur les mêmes

effets que le Schafer et Herring ont observés avec la pituitaire des mammifères :

1° Une élévation de la pression artérielle apparaissant seulement à la première injection mais pas aux injections suivantes.

2° Une dilatation des vaisseaux rénaux et une vasoconstriction générale des autres vaisseaux de l'économie.

Avec une injection d'extrait frais du lobe antérieur de la glande pituitaire Walter W. Hamburger détermine une chute marquée de la pression sanguine ; mais il est nécessaire pour que ce résultat soit obtenu que ce lobe antérieur n'ait pas subi le contact du chloroforme qui détruit la substance exerçant sur la pression son action déprimante. Enfin Muller, Dean et Lewis ont confirmé les divers résultats obtenus soit avec le lobe postérieur soit le lobe antérieur, soit enfin la partie intermédiaire.

Cette action sur l'appareil circulatoire est si importante que M. Martinet donne une place, dans la médication hypertensive, à l'hypophysine, le dernier né des agents angiosthéniques. D'autre par Rudolf Klotz signale un fait intéressant au point de vue de son application thérapeutique : « Tandis que chez l'animal normal, dit-il, l'action hypertensine de la pituitrine est peu importante, elle est nette comme intensité et durée dans un organisme à basse pression sanguine. Les chutes de pression sanguine dues à des agents toxiques sont favorablement influencées par l'extrait hypophysaire. »

Le 16 juillet 1910, M. le Professeur Roger, signalait, à la Société de Biologie, la présence, dans les capsules surrénales, de substances hypotensives, aussi avons-nous recherché si l'hypophyse, glande à secrétion inter-

ne comme les surrénales, ne renfermait pas des substances antagonistes. Cette étude nous a paru plus utile que de contrôler des faits admis par tous les auteurs.

Nous avons trituré le plus possible cinq hypophyses de cheval du poids total de 7 gr. 7, qui ont été traitées par l'alcool absolu pendant deux jours. Cette opération a été répétée trois ou quatre fois. Enfin nous avons fait évaporer l'alcool et ajouté de l'éther pendant 24 heures.

On décante et on évapore. Le résidu ainsi obtenu renferme l'hypotensine ; on ajoute cinq centimètres cubes d'eau salée et on injecte.

EXPÉRIENCE

Lapin. Poids 1.860 gr.

Injection de 4 cc. de l'extrait précédent dans la carotide.

Après le deuxième centimètre cube la pression baisse très légèrement, mais elle descend beaucoup plus après le troisième.

Après avoir décanté l'éther de l'extrait précédent il nous est resté une substance insoluble qui a été reprise par l'eau pendant 24 heures ; après filtrage nous avons injecté et obtenu une hypotension légère mais nette.

Dès ce moment nous étions en possession de deux hypotensines : une insoluble dans l'éther, mais soluble dans l'eau distillée et une soluble dans l'alcool et l'éther. Nous avons alors recherché l'hypertensine ; pour cela nous avons repris le résidu des hypophyses restant après les deux manipulations précédentes et nous l'avons fait macérer dans la glycérine, nous voulions par là contrôler l'expérience d'Howel qui avait observé de l'hypertension avec un extrait glycériné.

EXPÉRIENCE

Lapin. Poids 2.200 gr.

Il reçoit 10 cc. d'une solution contenant 5 cc. de l'extrait glycériné filtré et 5 cc. de sérum physiologique.

Au début de l'injection, il y a une hypertension mais de courte durée, ensuite hypotention de plus en plus manifeste que nous attribuons à la glycérine qui est hypotensive. La mort est survenue durant l'expérience et à l'autopsie nous avons trouvé une coagulation massive dont nous dirons quelques mots à la fin de notre travail.

Nous avons tenu à mettre en évidence l'action hypotensive de la glande hypophysaire entière, car avant nos premières recherches et même en ces dernières années, l'étude de cette action ne semble pas avoir été entreprise d'une façon sérieuse. De plus bien que le 19 avril 1911 nous ayons publié une note à ce sujet dans la Presse médicale la majorité des auteurs se demandent s'il peut y avoir dans l'hypophyse deux substances réunies : une hypertensive et une hypotensive.

Cette année-ci MM. Claude et Porak, après avoir signalé l'action hypertensive de la glande pituitaire et constaté qu'après plusieurs réinjections d'extrait hypophysaire, l'effet hypertenseur de ces derniers disparaissait et était souvent remplacé par une courbe d'hypotension, nous disent : « De telles constatations donnent à penser qu'à côté des substances hypertensives assimilées à tort ou à raison à l'adrénaline, il peut y avoir dans les extraits hypophysaires des substances hypotensives. Cette co-existence doit être connue de ceux qui n'appliquent pas à la légère la médication hypophysaire. » Ces

auteurs admettent tout au moins la possibilité de leur existence.

VII. — Action sur les Echanges Nutritifs

Il est admis actuellement que les extraits pituitaires provoquent de profondes transformations dans les échanges nutritifs. Franchini a constaté un déficit marqué de calcium et du magnésium et à un degré moindre du phosphore dans les organismes injectés. Mochi a cherché à évaluer la quantité des sels de potasse, de soude et de chaux utilisée, en défalquant de la quantité contenue dans les ingesta celle éliminée par les urines et les matières. Il arrive à cette conclusion, sur laquelle nous croyons devoir faire de prudentes réserves, que l'hyperfonction expérimentale de l'hypophyse porte à la désassimilation du tissu osseux, cependant que l'apituitarisme conduit à une augmentation de ce tissu. Enfin Schafer a nourri des rats blancs dans une première période avec du pain et du lait et dans une deuxième période avec ces mêmes aliments additionnés de petites quantité de tissu ovarien, hypophysaire et thyroïdien. Pour chaque série d'animaux l'augmentation de poids, la quantité de nourriture ingérée, l'azote retenu et excrété, le phosphore et le magnésium éliminés ont été soigneusement notés. L'addition d'ovaire et d'hypophyse n'a pas d'effet sur la croissance des jeunes rats ; celle de corps thyroïde augmente l'appétit, favorise la croissance et provoque une fixation proteique. Dans leur ensemble les échanges azotés sont plus actifs. Le phosphore et le magnésium sont également excrétés en plus grande quantité, ce dernier résultat s'observe encore après ingestion du corps pituitaire.

Personnellement nous avons étudié : les troubles intestinaux et urinaires, l'élimination de l'azote et la production de la glycosurie.

A. — Troubles Urinaires.

D'après Thaon les extraits agissent sur la fonction rénale non pas seulement en provoquant la diurèse par élévation de la pression artérielle, mais vraisemblablement par une action directe sur cet organe : glomérulonéphrite subaigue avec congestion intense occasionnant des hématuries à répétition. Il semble donc prudent de réserver l'emploi des extraits hypophysaires chez l'homme aux sujets qui paraissent cliniquement indemnes de toute altération rénale. Pentimalli et Quercia n'admettent pas l'action de l'hypophysine sur la secrétion rénale.

Il y a augmentation de la sécrétion urinaire, dit Parisot, chez les animaux recevant pendant un laps de temps assez long des injections d'hypophyse, augmentation se traduisant par une véritable polyurie persistante qu'il attribue à la dilatation des vaisseaux du rein coïncidant avec une élévation de la pression sanguine.

Dans nos expériences nous n'avons pas eu l'occasion de voir cette polyurie, mais nous avons remarqué un fait très intéressant à signaler. Ainsi que nous l'avons dit nos recherches ont montré l'existence de la glycosurie hypophysaire ; donc nos animaux qui, à l'état normal urinaient environ 90 à 120 cc. en 24 heures, n'urinaient plus que 20 à 35 cc. par jour après l'injection d'extrait et cette oligurie persistait jusqu'à l'élimi-

nation complète du sucre, phénomène qui était signalé par 190, 250 et même 300 cc. par jour.

B. — Troubles Intestinaux.

Le premier phénomène qui nous a frappé après avoir injecté de l'extrait pituitaire, c'est la diarrhée assez abondante que tous les lapins présentèrent peu de temps après l'injection et qui durait en moyenne 48 heures. Cependant chez trois de nos animaux cette diarrhée a persisté cinq jours et a occasionné la mort de l'un d'eux. Fodera et Pittau ont signalé le même phénomène et Franchini a vu des ulcérations et des hémorragies du du canal intestinal.

Ces manifestations sont produites par l'action physiologique des extraits pituitaires sur l'intestin. Ils produisent d'abord une inhibition intestinale, qui manque quelquefois, suivie de fortes contractions progressivement croissantes. Pour Bayer et Peter, l'action initiale d'inhibition serait dûe à l'excitation du sympathique et l'augmentation d'amplitudes des contractions est produite par la stimulation des ganglions du plexus d'Auerbach ; l'élévation du tonus musculaire est causée par l'excitation des éléments périphériques, par rapport au plexus. Houssay et Beruti croient que l'effet est surtout ou uniquement direct sur la fibre lisse.

En lisant la bibliographie relative à un article de ces derniers auteurs nous avons pu nous rendre compte que nous avons trouvé un des premiers l'effet entépo-cinétique des extraits hypophysaires ; bien que nous n'ayons pas publié nos recherches, nos travaux datent de 1909-1910.

Il était tout naturel de chercher à employer la médication hypophysaire dans les affections gastro-intestinales ; aussi Blair Bell, Bischop, Renton, Houssay, Ibanëz, Beruti ont obtenu avec les extraits d'excellents résultats. La substance enterocinétique existerait seulement dans le lobe postérieur et Houssay conseille de n'employer que les préparations faites avec cette partie de la glande. Cependant nous rappelerons les résultats positifs que nous avons obtenus avec la glande entière, et l'action de cette dernière fut tellement manifeste qu'un de nos animaux est mort à la suite d'une diarrhée très abondante et très tenace. Cette nouvelle médication paraît destinée à rendre de grands services dans les cas de constipation opiniâtre, rebelle aux purgatifs et aux lavement répétés. En effet l'injection sous cutanée abdominale de 3 cc. d'une solution équivalente au 20 pour 100 du lobe postérieur macroscopique de l'hypophyse de bœuf, produit, d'après Houssay et Ibanëz, trois ou cinq minutes après, de très fortes contractions accompagnées de borborygmes, et en dix ou vingt minutes le malade va généralement à la selle et il y revient presque toujours une ou deux fois. Cette action réussit dans tous les cas. Les contractions sont peu ou pas douloureuses, et il n'y a point d'effets généraux désagréables.

C. — Elimination de l'Azote.

A l'inverse de Schafer nos recherches nous ont permis de constater une diminution de l'azote total.

Des animaux ont été mis à un régime consistant en 300 gr. de choux et 40 gr. de son. L'analyse des urines était faite la veille et deux jours après l'injection. L'azote

total, qui à l'état normal, chez le lapin varie de 18 à 20 gr. par litre, s'est trouvé sensiblement diminué après l'injection d'extrait pituitaire, puisque nous n'avons plus trouvé que 9 gr. à 10 gr. 9 par litre. L'azote de l'urée ne subit aucune variation.

D. — Glycosurie Hypophysaire

Le fait le plus intéressant de nos recherches et celui qui a attiré le plus notre attention est la glycosurie d'origine hypophysaire.

Borchart le premier a constaté chez le lapin, après injection d'extrait pituitaire, une glycosurie passagère et nous, après un très grand nombre d'expériences (36) nous avons pu vérifier ce fait.

Ayant injecté à trois animaux 10 centigrammes d'extrait sec dissous dans le sérum physiologique et faisant tous les jours l'analyse des urines, nous avons constaté, 48 heures après, la présence de sucre et cette glycosurie durait 3 ou 4 jours. Ainsi donc se trouvait vérifiée l'expérience de Borchart, expérience que Parisot n'a jamais pu reproduire, puisque dans ses recherches, il ne trouve ni sucre ni albumine.

Huit jours après nous pratiquons une nouvelle injection à la même dose et de nouveau nous obtenons la glycosurie ; mais au lieu d'inoculation nos animaux présentaient un abcès. Nous avons, tout d'abord, pensé à une infection dûe au manque d'antisepsie et nous continuons nos expériences avec la plus grande précaution.

Cependant la formation d'un nouvel abcès nous invite à filtrer notre liquide, car l'extrait, non complètement dissous, devait contenir des particules insolubles occa-

sionnant un durillon, auquel nous avons dû de voir, chez un lapin, 40°1 de température, signalés plus haut.

Après une injection avec le liquide filtré nous assistons à un tableau tout autre, car nos animaux n'ont plus de glycosurie. Nous nous sommes alors posé la question suivante : les lapins s'accoutument-ils à l'extrait hypophysaire ? Pour y répondre nous avons injecté, de la même manière, à un lapin neuf, 10 centigrammes de pituitaire et d'ailleurs sans résultat positif puisque ses urines ne contenaient aucune trace de sucre.

Une deuxième question était à résoudre, à savoir si, en vieillissant, l'extrait perdait son pouvoir, et reprenant nos premières expériences, et injectant l'extrait dissous, sans aucune filtration, nous avons de nouveau vu apparaître la glycosurie. Il résulte donc de nos recherches que l'extrait sec perd complètement son action sur la sécrétion urinaire et sur la production du sucre, si on lui fait subir la filtration.

Dans une autre série d'expériences nous avons dissous et filtré notre extrait, mais nous avons injecté aux animaux la partie insoluble restant sur le filtre, et la glycosurie a encore apparu le troisième jour, aussi bien chez le lapin neuf que chez le lapin déjà traité, mais d'une façon très pasagère.

Nous pouvons donc conclure que la cause de la glycosurie d'origine hypophysaire se trouve dans la partie insoluble de l'extrait, puisque nous avons constaté que cette substance occasionnait une glycosurie durant environ 24 heures. Cependant il faut ajouter que le liquide filtré doit entraîner avec lui une partie du principe, qui associé, réuni à la substance insoluble provoque la véritable glycosurie hypophysaire durant 3 à 4 jours.

Il était intéressant de connaître son importance, aussi avons-nous dosé le suce et nous avons vu que 10 centigrammes d'extrait sec peuvent donner de 20 à 25 grammes de sucre par litre.

Enfin nous avons déjà signalé la présence dans la glande pituitaire d'une substance hypertensive et de deux substances hypotensives. Nous avons essayé de savoir quelle était celle qui pouvait occasionner la glycosurie. Après les avoir injectées à des animaux neufs, seule la substance hypertensive nous a donné des traces de sucre ; pensant que la glycérine, où avait macéré notre glande, pouvait en être la cause, nous avons injecté à un lapin la même quantité de glycérine diluée dans le sérum physiologique, mais les urines, analysées tous les jours avec soin, ne nous ont jamais donné la réduction de la liqueur de Fehling. L'hypertensine semble donc jouer un rôle dans l'apparition de la glycosurie hypophysaire.

Tels sont les phénomènes observés chez les animaux, chez l'homme la glycosurie s'observe, mais il faut que le sujet se trouve dans une situation particulière. De même que chez le lapin le mécanisme de la glycosurie produite par l'extrait de glande pituitaire n'est pas encore bien déterminé, mais si les divers résultats obtenus ne sont point concordants, cela provient de ce que chaque expérimentateur emploie une partie différente de la glande et s'adresse à des hommes sains ou malades.

En disant plus haut que le sujet devait se trouver dans une situation particulière, nous faisions allusion aux recherches de MM. Claude et Baudouin. Pour ces auteurs cette glycosurie est toujours d'origine alimentaire et ne se produit que lorsque l'individu a reçu des hydrates

de carbone ; de plus il faut injecter l'hypophyse d'abord le lobe postérieur, car l'antérieur n'a aucune activité) et donner le repas sucré ensuite. Si le repas sucré est donné 2 ou 3 heures avant l'injection la glycosurie fait défaut. Ils admettent comme causes une action primitive sur le système nerveux, suivie d'un trouble hépatique secondaire qui consisterait plutôt en une insuffisante fixation de glycose sans le foie qu'en un excès de transformation du glycogène hépatique en glycose.

Il nous est impossible de discuter cette théorie, car le sujet, sa situation et le principe employé sont tout à fait différents dans les expériences de MM. Claude et Baudouin et dans les nôtres.

Depuis plusieurs années déjà la possibilité d'un diabète hypophysaire avait été envisagée par des auteurs qui ne pouvaient alors se baser que sur des constatations cliniques et anatomo-pathologiques, qui à elles seules étaient insuffisantes pour résoudre le problème ; aussi les recherches physiologiques récentes ont apporté des précisions à la conception de ce nouveau type clinique.

Nous avons déjà vu que l'hypophysectomie est capable de provoquer une glycosurie si légère qu'on peut conclure à l'action négative de l'extirpation glandulaire comme cause provocatrice de la glycosurie et admettre que le principal rôle ait joué par l'administration d'extraits pituitaires.

Dans leur article sur le diabète hypophysaire MM. Sainton et Rol semblent partager notre avis à propos de nos diverses expériences et après avoir signalé l'insuccès des auteurs italiens Giadovini et Ruggieri, qui n'ont

pu reproduire l'expérience de Borchart, il leur paraît vraisemblable que le principe actif se trouve dans la partie insoluble de l'extrait et que le liquide filtré doit entraîner avec lui un principe qui réuni à la substance insoluble occasionne le diabète hypophysaire expérimental.

E. — *Toxicité des Urines.*

En nous basant sur les travaux de MM. Roger et Charrin, sur la toxicité des urines normales du lapin, nous avons étudié cette toxicité avant et après l'injection d'extrait pituitaire.

Ces auteurs ont montré qu'il fallait en moyenne de 13 à 14 cc. d'une urine de lapin normal pour tuer un kilo d'animal de même espèce. Dans nos expériences nous avons obtenu une seule fois un chiffre inférieur à cette moyenne, c'est ainsi que nous avons vu mourir un lapin de 1.650 gr. avec 16 cc. 5 d'urine, ce qui fait environ 7 à 8 cc. par kilo.

Cependant il n'en est plus de même avec les urines des animaux recevant de l'hypophyse. Le lendemain de l'injection rien d'anormal, mais dès que la glycosurie aparaît, elles deviennent très toxiques et cette toxicité dure autant que la glycosurie.

Nous ne signalerons qu'une seule expérience, les cinq autres étant identiques. Le 3 mai 1910 nous injectons 10 centigrammes d'extrait à un lapin dont les urines présentent une toxicité normale de 13 cc. 5 par kilo d'animal. Pendant les jours suivants nous le mettons au repos.

Dates	Glycosurie	Toxicité des Urines
4 Mai 1910	Néant	13 c.c. par Kilo
5 » »	Début	6 c.c. » »
6 » »	Très nette	4 c.c. 5 » »
7 » »	Diminution	8 c.c. » »
8 » »	Traces	10 c.c. 5 » »
9 » »	Disparition	14 c.c. » »

Les extraits hypophysaires augmentent donc la toxicité des urines.

VII. — Action sur la Coagulation du Sang.

M. E. Weil, à propos d'une communication récente de M. Rist, sur le traitement des hémoptysies par la glande pituitaire, rappelle qu'en 1909, en collaboration avec M. Bayé, il a étudié expérimentalement l'hypophyse au point de vue de ses propriétés coagulantes. Il avait vu que le lobe antérieur ne modifie pas ou retarde légèrement la coagulation du sang chez le lapin normal et retarde d'une façon à peu près constante et notablement celle de l'homme ; tandis que le lobe postérieur accélère la coagulaton du sang chez le lapin et chez l'homme. Un mois plus tard Livon a publié des résultats de même ordre. Aussi classe-t-il le lobe postérieur parmi les médicaments coagulants.

Pour G. Stoudsinsky la glande entière agit de la même façon que sa portion postérieure seule, mais il déclare que son influence sur la coagulabilité du sang est inconstante.

Pendant nos expériences il nous est arrivé de voir mourir subitement nos animaux soit au cours d'une injection intra-veineuse, soit au cours de l'enregistrement d'une pression. A l'autopsie nous avons toujours trouvé

le cœur et les gros vaisseaux remplis d'énormes caillots.

Après avoir vu le rôle de l'hypophyse dans la nutrition, nous avons étudié son action dans l'inanition.

IX. — Action dans l'Inanition.

Une seule expérience a été faite. Deux lapins ne reçoivent aucune alimentation :

1° Témoin : 1.800 gr.

2° Animal en expérience : 1.850 gr. recevant 20 centigrammes d'extrait d'hypophyse le 29 juin 1910. Le témoin est mort le 2 juillet, son poids était de 1.355 gr. A l'autopsie il y a simplement une augmentation de l'hypophyse 0 gr. 037. Le deuxième lapin est mort le 1er juillet 1910, son poids était tombé à 1.240 gr. et son hypophyse pesait 0 gr. 025 poids normal. Durant sa vie nous avons recherché et dosé le sucre qui atteignait 45 gr. par litre pour 20 centigrammes d'extrait.

Nous avons pensé qu'il était utile aussi de voir ce que devient l'hypophyse chez les animaux recevant de l'extrait. Au point de vue physiologique la glande pituitaire augmente de poids d'une façon assez considérable par rapport à la grosseur de cet organe. Le poids normal étant de 0 gr. 020 à 0 gr. 025, le tableau suivant va nous démontrer la véracité du fait.

Poids des Lapins	Poids de l'Hypophyse
Témoin : 2.000 gr.	0 gr. 025 milligr.
Traité : 1.780 gr.	0 gr. 043 »
» : 1.650 gr.	0 gr. 0385 »
» : 2.010 gr.	0 gr. 0405 »
» : 1.520 gr.	0 gr. 039 »

Au point de vue histologique l'hypophyse réagit certainement, mais les résultats sont peu concluants, car l'une est riche en éosinophiles, l'autre a l'aspect voisin de la normale ; chez l'une les éléments basophiles sont augmentés, chez l'autre au contraire il y a augmentation des chromophobes. En un mot rien de bien net et de bien précis.

Pour terminer, résumons le rôle de l'hypophyse dans la nutrition : alors que l'ovaire et la surrénale provoquent un amaigrissement rapide, des doses considérables d'extrait de lobe total de pituitaire, en injection sous-cutanée, ne modifient pas le poids de l'animal. De plus si elle n'a aucune influence sur la température, elle paraît agir sur la croissance somatique. Son action s'exerce aussi sur la respiration en l'accélérant et sur la pression en l'élevant et accessoirement en l'abaissant. Mais son rôle capital semble être celui qu'elle joue dans les échanges nutritifs en provoquant des troubles urinaires et intestinaux, la diminution de l'azote éliminé, la glycosurie hypophysaire et en augmentant la toxicité des urines.

CONCLUSION

I° Il ne nous paraît pas possible que l'hypophysectomie, opération très délicate et très difficile, puisse nous renseigner d'une façon précise sur l'action du corps pituitaire dans la nutrition. De plus, à notre avis, la majorité des expériences ont besoin d'être revisées, car peu d'expérimentateurs ont pratiqué l'examen histologique de la selle turcique et aussi ont tenu compte du prolongement antérieur de l'hypophyse découvert par Stadérini.

II° En revanche les extraits hypophysaires nous ont permis d'observer des faits du plus haut intérêt au point de vue physiologique et clinique. Tout d'abord, la lumière ne nous semble pas encore faite sur le principe actif et nous nous demandons si à lui seul il a pu entraîner toutes les modifications que nous avons observées au cours de nos recherches.

A. Il semble que l'hypophyse n'ait aucune action sur la température.

B. Le poids ne subit des variations en moins de la normale qu'avec des injections intra-veineuses.

C. — Au sujet de l'action hypophysaire sur la croissance somatique nous croyons préférable de ne tirer aucune conclusion, car tous les phénomènes de retard,

d'arrêt du développement squelettique et même la cachexie, paraissent dûs à l'effet toxique des extraits.

D. — La connaissance de cette toxicité est intéressante, car à une époque où la glande pituitaire est devenue un des médicaments universels, il est utile de connaître la dose qui peut entraîner des accidents.

E. — Sous l'influence de 10 centigrammes d'extrait, la respiration passe par des alternatives d'accélération, de ralentissement et d'arrêt auxquelles succède une période respiratoire normale. Une seule fois nous avons eu du Cheyne-Stokes typique.

F. — L'action hypertensive de la pituitaire est un fait acquis : mais avant nous, peu d'auteurs se sont occupés de la recherche des substances hypotensives. Au cours de nos expériences nous avons pu retirer de la glande deux hypotensines : une soluble dans l'alcool et l'éther et une insoluble dans l'éther mais soluble dans l'eau distillée. Cette coexistence de substances antagonistes doit être connue de ceux qui n'appliquent pas à la légère la médication hypophysaire.

C. — Il est incontestable, que sous l'influence de l'extrait pituitaire, les échanges nutritifs subissent des modifications profondes :

1° Aussi avons-nous observé des troubles urinaires caractérisés par de la congestion, ou de l'oligurie, ou de la polyurie selon les auteurs. En présence de ces manifestations nous croyons devoir réserver l'emploi de ces extraits aux sujets qui paraissent cliniquement indemnes de toute altération rénale.

2° Les troubles intestinaux ont été signalés par une diarrhée souvent abondante et tenace, provoquée par l'action directe de l'hypophyse sur la fibre musculaire

lisse. Nous avons été aussi un des premiers à signaler ce fait, qui, par la suite, a été appliqué au point de vue thérapeutique, dans la majorité des affections gastro-intestinales, par quelques auteurs.

3° Nous signalons une diminution de l'azote total, qui, de 18 à 20 gr. par litre à l'état normal chez le lapin, descend à 9 ou 10 gr., tandis que l'azote de l'urée ne subit aucune variation.

4° La production de la glycosurie hypophysaire nous a permis de constater, dans l'extrait n'ayant subi aucun filtrat, l'existence d'un principe capable de provoquer le passage du sucre dans les urines, sans avoir donné à nos animaux des hydrates de carbone, et constituer ainsi un véritable diabète hypophysaire. De plus il ressort de nos expériences que l'hypertensine joue le principal rôle dans l'apparition du glucose qui peut atteindre 20 à 25 gr. par litre pour 10 centigrammes d'extrait sec de corps pituitaire.

5° Cette glycosurie semble augmenter la toxicité des urines : en effet il faut en moyenne de 13 à 15 cc. d'urines d'un lapin normal pour tuer un kilo d'animal de même espèce; si nous injectons de l'hypophyse, cette toxicité augmente en même temps que le sucre apparaît et revient à la normale lorsqu'il a complètement disparu.

6° L'action coagulante est également un fait acquis et son emploi, dans les hémoptysies tuberculeuses, rendra certainement de grands services.

7° Chez l'animal en état d'inanition, l'extrait provoque une glycosurie très nette et très abondante et une augmentation de poids de l'hypophyse.

8° Enfin il nous a paru utile de voir ce que devenait

cet organe chez les animaux recevant de l'extrait. Physiologiquement elle augmente de poids et passe de 0 gr. 020, 0 gr. 025 milligr. (poids moyen) à 0,038; 0,040; 0,045 miligr.. Histologiquement elle doit réagir, mais ces expériences doivent être reprises pour arriver à des résultats précis et concluants.

Vu, le Président de la thèse,

ROGER.

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

Bibliographie

Achard et Desbouis. — Soc. de Biologie, 1 mars 1913.
Aldrich. — Journal de phys. et pathol. générale n° 2, 1913.
Aschner et Porges. — Journal de phys. et pathol. générale, 1912.
Ascoli et Legnani. — Congrès international de Turin, 1911.
— Münch méd. Woch, 1912.
— Journal de phys. et pathol. générale 1912 et 1913.
Balfour. — A treatise of the comparat. Embryologie 1881.
Baudouin. — Soc. de Biologie, 31 mai, 1913.
Bayer et Peter. — Arch. f. exper. Pathol. a. Pharmakol 1911.
Bernard (Claude). — Leçons de Pathologie Expérimentale 1871.
Blair Bell. — Brit. méd. Journ. 4 déc. 1909.
Bischop. — Brit. méd. Journ. 1911, p. 1066.
— Thé Practitioner juillet, 1912.
Boteano. — Thèse de Bucarest 1906.
Bouin et Ancel. — Soc. de Biologie 17 janvier, 1914.
— Soc. de Biologie 24 janvier 1914.
Brown-Sequard. — Cours de Physiologie à la Faculté de Médecine, 1869.
Buetow. — Journal de physiol. et pathol. générale, 1914.
Burdach. — Traité de Physiologie 1837.
Camus et Roussy. — Soc. de Biologie 1913.
— Soc. de Biologie 28 février, 1914.
Caselli. — Studi anat. e. sperim. sulla fisiopat. della pituitaria 1900.
Cerletti. — Rendiconti della R. Acad. dei Lincei 1906.
Claude et Porak. — Presse médicale 1914, n° 3.
Claude et Baudouin. — Soc. de Biologie 1912.
— Journal de physiol. et pathol. générale 1913, n° 1.
Comte. — Thèse de Lausane, 1898.
Cyon (de). — Académie de médecine 1898.
— Verrichtringen der hypophyse. Bohn, 1898.
— Fonctions de l'Hypophyse. (Semaine médicale 1898).
— Académie des Sciences, 1907-1908.
— Revue générale des Sciences, 1901.
Cushing, Crowe, Homans. — The John's Hosp. Bull. 1910.

Cushing, Gœtsch, Jacobson. - The John's hosp. Bull. juin, 1911.
Dastre. — Soc. de Biologie, 1889 à 1892.
Descartes. — De l'homme 1704.
Della Vedova. — Bull. R. acad. médica di Roma XXIX, 1903.
Dorhn. — Mittheil a. d. zool. stat. zu Neapel. 1882.
Fichera. — Boll. R. Acad. Méd. di Roma, 1905.
— Archivo di Biologia normale et pathologia 1905.
— Policlinico juin et juillet, 1905.
Fodera et Pittau. — Arch. ital. de Biol. 1909.
Franchini. — Berl. Klin. Woch, 1910, n° 14, 15, 16.
Fuhner. — Journal de physiol. et pathol. générale 1913.
Galien. — Opera omnia, T. III, 1822.
Gaglio. — R. Accad. Peloritana, 1900.
— Arch. ital. de Biologie 1902.
Gley. — Soc. de biologie, 1891.
— Arch. de physiol. norm. et pathol. 1892.
Garnier et Thaon. — Journal de physiol. et pathol. generale 1906.
Halliburton, Candler et Sikes. — The human pituitary body, 1909.
Hamburger. — Transactions of the Chicago Pathological Society, 1910.
Hastings Gilford. — Congrès de Londres 1913.
Herring. — Journal de physiol. et pathol. générale 1913.
Houssay. — Revista de la Societad Médica Argentina, 1911.
— Rev. del Circulo medico Arg. y del Centro de Estud. de Méd. 1911.
— Argentina Medica, 1911, n° 48 et n° 52.
Houssay et Giusti. — Trabajo n° 27 del Labor. de Fisiol. de Buonos. Ayres, 1912.
Houssay, Giusti et Labille. — Rev. del Circulo méd. argentino. avril, 1912.
Houssay et Ibanez. — Presse médicale 4 mai, 1912.
Houssay et Beruti. — Presse médicale 26 juillet 1913.
Horsley. — Int. Beitz. Z. Wissen, méd. 1891.
Howel. — Journ. of experimental méd. 1898.
Iscovesco. — Gazette des hopitaux 1913.
Klotz. — Münch. méd. Woch. 1912, n° 38.
Kolliker. — Entivicklungsgeschichte des Menschen v. der hoheren. Thiere, 1879.
Liegeois. — Thèse d'agrégation 1860.
Littrius. — Méd. Acad. des Sciences 1707.
Livon. — Soc. de Biologie, 1898-1899.
— Soc. de Biologie. 1907-1908.
— Journal de physiol. et path. gen. 1909.
Lomonaco et Van Rymberg. — Revista di neuropatologia psichiatria, 1901.

Molcolm. — Journal of Physiol. XXX, 1904.
Marinesco. Soc. de Biologie, 1892.
— Soc. méd. des hopitaux, 1895.
Martinet. — Presse médicale 1913 n° 49.
Massay. — Journ. de physiol. et pathol. générale 1908.
Mochi. Riv. di pathol. nerv. e. ment. 1910.
Monro. — Observ. on the structure and functions of the nervous syst. 1873.

Moraczemvski. — Zeitsch f. klin. méd. 1901.
Muller, Dean, Lewis. — Transactions of the Chicago Pathogical Society, 1911.

Narbuth. — Thèse de St-Petersbourg, 1903.
Oliver et Schafer. — Journal of physiol. 1895.
Owen. — Journal of the Linneam Society of Zoology, 1881.
Parhon et Goldstein. — Soc. de Biologie 1903 et 1908.
Parisot. — Soc. de Biologie, 1909 et 1914.
Paulesco. — Journal de médecine interne 1907.
Pentimalli et Quarcia. — Journal de physiol. et pathol. générale, 1912.

Pirrone. — Reforma médica n° 8, 1903.
Riolan. — Euchiridion.
Rist. — Soc. méd. des hopitaux 1914.
Roger et Charrin. — Soc. de Biologie 1886.
Roger. — Soc. de biologie. Juillet, 1910.
Rogowitsoh. — Zieglers Bectrage 1888.
— Arch. de physiol. norm. et pathol. 1880.
Sainton et Rol. — Gazette des hopitaux n° 99, 1913.
Sandri. — Journal de physiol. et pathol. génér. 1909.
Schafer. — Journal de physiol. et pathol. génér. 1913.
Presse médicale, 1914, n° 5.

Schiff. — Zeitsch. f. klin. méd. 1897.
Siccardi et Loredan. — Gaz. d. Ospedali e. d. cliniche (Padoue). 1912-1913.

Silvestrini. — Rev. critica di clinica médica. Firenza, 1905, juillet.
Silvio. — Cité par Winslow : in Exp. anat. struct. corp. hum.
Simpson et Hunter. — Quartely Journal of experimental physiology, 1910.

Staderini. — Journal de physiol. et de pathol. générale, 1910.
Stoudsinski. — Journal de physiol. et de pathol. générale 1911.
Tanszk et Vas. — Pester méd. chirurg. Presse, 1899.
Thaon. — Thèse de Paris, 1906.
— Soc. de Biologie, octobre, 1910.
Vassale et Sacchi. — Rivista di Freniatria, 1892 et 1894.

Verger et Soulé. — Soc. de Biologie. 1908.
Vesale. — De Corporis humani fabrica, 1514-1564.
Vieussens. — Nevrographia universalis, 1690.
Villis. — Cerebri anatomi cui accessit nervorum descriptio et usus.
Weil (E.) **et Baye**. — Soc. de Biologie, 1909.
Weil (P. E.). — Soc. méd. des hopitaux 1913.
Wells. — Journal de physiol. et pathol. générale, 1910.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

Opinions des anciens auteurs sur l'hypophyse 11

Hypophysectomie expérimentale 16

Extraits hypophysaires 35

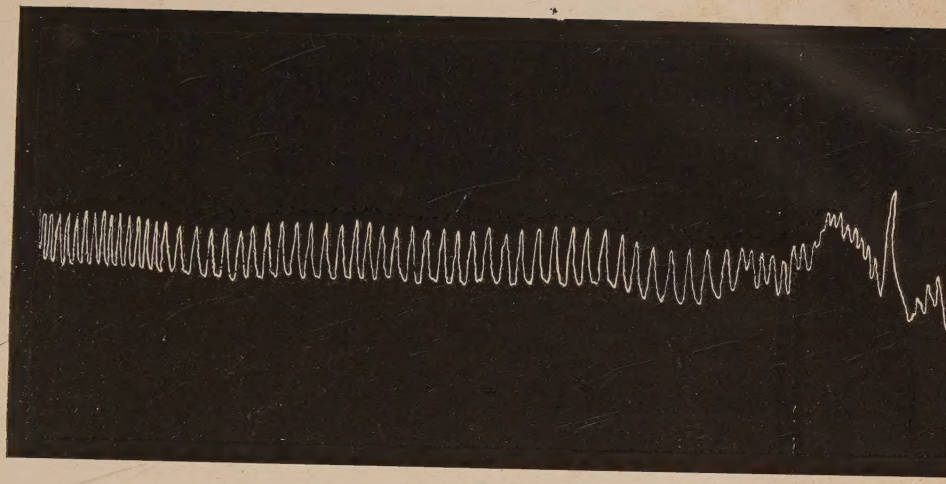
Expériences personnelles 41

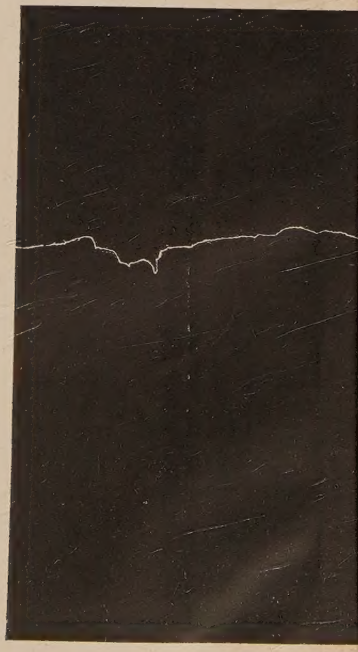
CONCLUSIONS 63

BIBLIOGRAPHIE 67

Angoulême, IMPRIMERIE CHARENTAISE, 15, rue d'Arcole.

Angoulême, IMPRIMERIE CHARENTAISE, 15, rue d'Arcole.


Début


DÉBUT

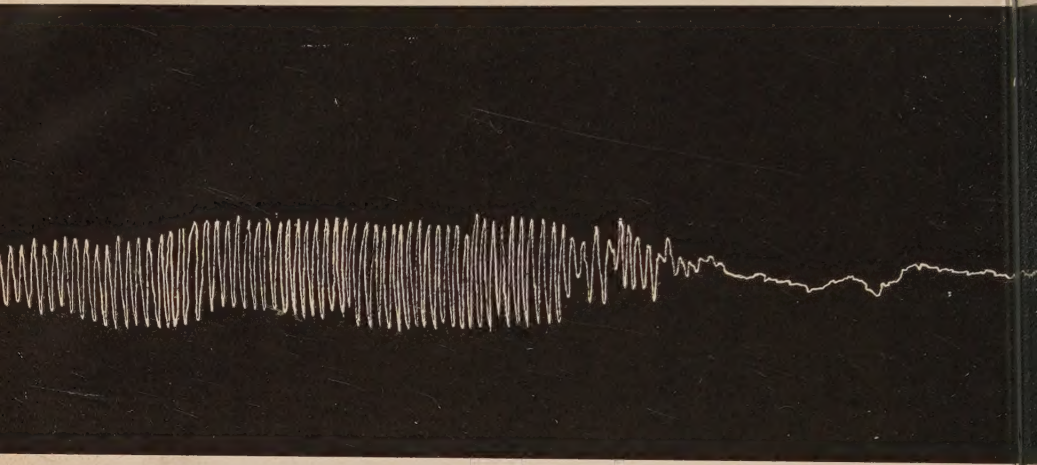


Fig. I. — TRACÉ DE

(Cheyne-S

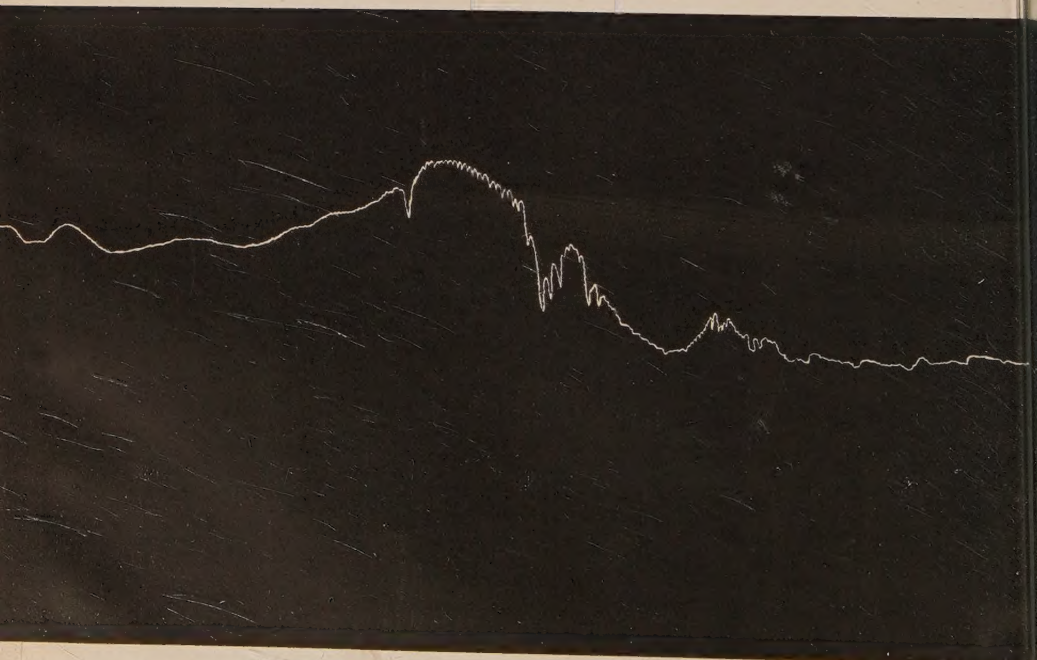
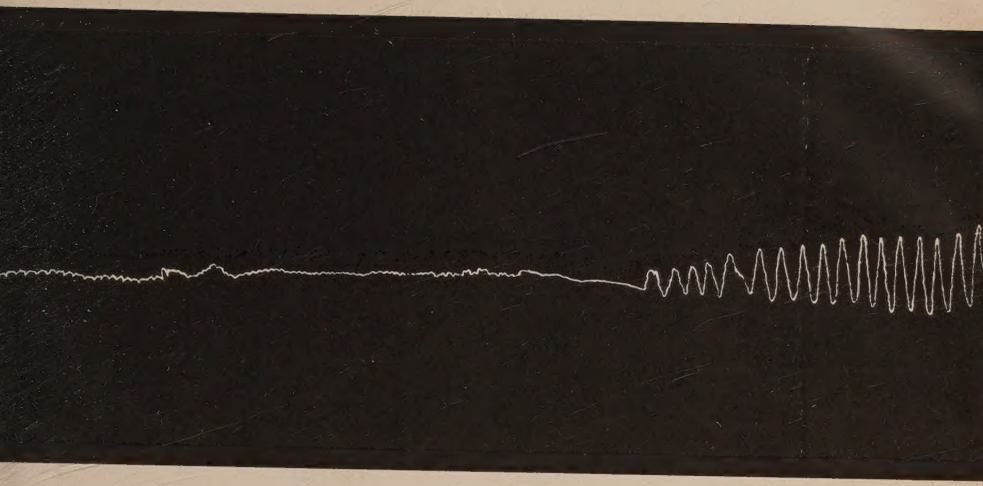


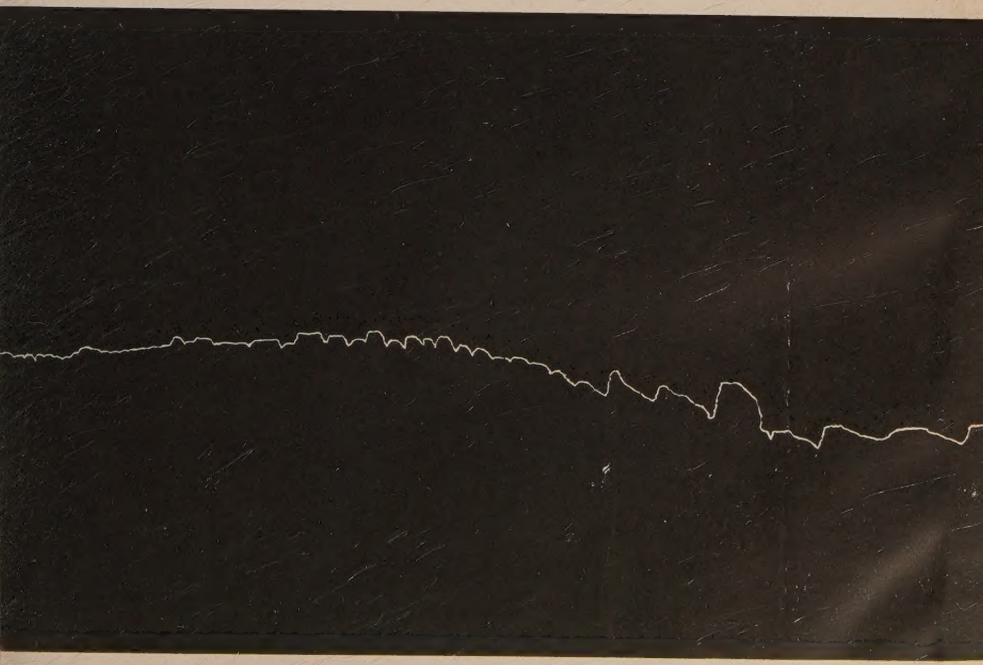
Fig. II. — TRACÉ D

(Hypotens

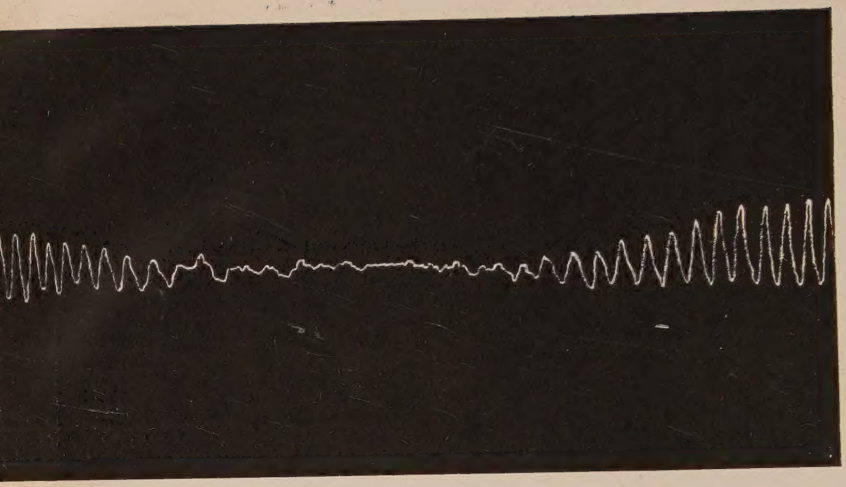


ESPIRATION

es)



PRESSION



Fin

FIN